



TITLE:

神経因性膀胱に対するロバベロンの治療効果-標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボとの二重盲検法による比較-

AUTHOR(S):

園田, 孝夫; 六条, 正俊; 兼元, 敏隆; 後藤, 史郎; 大堀, 勉; 久保, 隆; 大日向, 充; ... 河村, 信吾; 内藤, 周幸; 麻生, 芳郎

CITATION:

園田, 孝夫 ...[et al]. 神経因性膀胱に対するロバベロンの治療効果-標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボとの二重盲検法による比較-. 泌尿器科紀要 1978, 24(2): 109-128

ISSUE DATE:

1978-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122175>

RIGHT:

神経因性膀胱に対するロバベロンの治療効果

——標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボとの
二重盲検法による比較——

園田 孝夫^{1)*}

六条 正俊²⁾・兼元 敏隆³⁾・後藤 史郎⁴⁾・大堀 勉⁵⁾・久保 隆⁵⁾
大日向 充⁵⁾・瀬尾喜久雄⁵⁾・中野 修道⁶⁾・吉崎 宏⁷⁾・千葉 隆一⁸⁾
遠藤 博志⁹⁾・武田 裕寿¹⁰⁾・平賀 聖悟¹⁰⁾・宮崎 一興¹¹⁾・石堂 哲郎¹¹⁾
河田 幸道¹²⁾・鄭 漢彬¹²⁾・山口 龍二¹³⁾・西川 義雄¹³⁾・坪本 哲¹³⁾
中新井邦夫¹⁴⁾・小沢 満¹⁵⁾・江崎洋二郎¹⁵⁾・中川 清秀¹⁶⁾・紺屋 博暉¹⁷⁾
平山 多秋¹⁸⁾・佐藤 秀生¹⁹⁾・近藤 厚²⁰⁾・坂口 浩²⁰⁾・岩崎昌太郎²⁰⁾
三浦 清樹²¹⁾・河村 信吾²¹⁾・内藤 周幸^{22)**}・麻生 芳郎^{23)**}

THERAPEUTIC EFFECT OF ROBAVERON FOR NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

A COMPARISON WITH DISTIGMINE BROMIDE AS A STANDARD DRUG
AND PLACEBO BY MEANS OF THE DOUBLE BLIND METHOD

Takao SONODA*: *Department of Urology, Osaka University Hospital*

Masatoshi ROKUJO: *Department of Urology, Kushiro Labor Accident Hospital*

Toshitaka KANEMOTO: *Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo National Hospital*

Shiro GOTO: *Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo City General Hospital*

Tsutomu OHORI, Takashi KUBO, Mitsuru OHINADA and Kikuo SEO: *Department of Urology, Iwate
Medical University Hospital*

Nobumichi NAKANO: *Department of Urology, Tohoku Labor Accident Hospital*

Hiroshi YOSHIKAWA: *Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Hospital*

Ryuichi CHIBA: *Department of Urology, Fukushima Labor Accident Hospital*

Hiroshi ENDO: *Department of Urology, Chiba University Hospital*

Hirohisa TAKEDA and Seigo HIRAGA: *Department of Urology, Tokyo Labor Accident Hospital*

Kazuoki MIYAZAKI and Tetsuo ISHIDO: *Department of Urology, Kanagawa Rehabilitation Center Hospital*

Yukimichi KAWADA and Kanhin TEI: *Department of Urology, Gifu University Hospital*

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1) 大阪大学医学部泌尿器科学教室 | 2) 釧路労災病院泌尿器科 |
| 3) 国立札幌病院産婦人科 | 4) 市立札幌病院産婦人科 |
| 5) 岩手医科大学医学部泌尿器科学教室 | 6) 東北労災病院泌尿器科 |
| 7) 東北大学医学部産婦人科学教室 | 8) 福島労災病院泌尿器科 |
| 9) 千葉大学医学部泌尿器科学教室 | 10) 東京労災病院泌尿器科 |
| 11) 神奈川県総合リハビリテーションセンター泌尿器科 | 12) 岐阜大学医学部泌尿器科学教室 |
| 13) 奈良県立医科大学医学部産婦人科学教室 | 14) 星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科 |
| 15) 国立大阪病院産婦人科 | 16) 国立京都病院泌尿器科 |
| 17) 大阪労災病院泌尿器科 | 18) 国立呉病院泌尿器科 |
| 19) 国立呉病院産婦人科 | 20) 長崎大学医学部泌尿器科学教室 |
| 21) 長崎大学医学部産婦人科学教室 | 22) 東京大学医学部第一内科学教室 |
| 23) 千葉大学医学部生化学教室 | (* Chairman, ** Controller) |

Ryuji YAMAGUCHI, Yoshio NISHIKAWA and Satoru TSUBOMOTO: *Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University Hospital*

Kunio NAKAARAI: *Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital*

Mitsuru OZAWA and Yojiro EZAKI: *Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka National Hospital*

Kiyohide NAKAGAWA: *Department of Urology, Kyoto National Hospital*

Hiroaki KONYA: *Department of Urology, Osaka Labor Accident Hospital*

Taaki HIRAYAMA: *Department of Urology, Kure National Hospital*

Hideo SATO: *Department of Obstetrics and Gynecology, Kure National Hospital*

Atsushi KONDO, Hiroshi SAKAGUCHI and Shotaro IWASAKI: *Department of Urology, Nagasaki University Hospital*

Seiran MIURA and Shingo KAWAMURA: *Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University Hospital*

Chikayuki NAITO**: *The First Department of Internal Medicine, Tokyo University Hospital*

Yoshiro ASO: *Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiba University*

Therapeutic effect of Robaveron was evaluated by means of the double blind method with Distigmine Bromide as a standard drug and a placebo. The drugs were administered in a double dummy fashion. The Robaveron group showed the best result compared with the Distigmine Bromide or placebo group in decrease of residual urine, improvement of practical residual urine rate, and the over-all voiding efficiency.

Robaveron was also proved to be excellent in the over-all improvement, usefulness and safety.

Through this study pathophysiology of neurogenic bladder dysfunction to which Robaveron is indicated was cleared.

排尿障害、とくにそのさいの排尿効率の改善にロバベロンが好結果をもたらすことについては、臨床的および実験的に多くの報告がある (Riben ら, 1955; Bauman, 1955; Kunz, 1957; Ciepielowski ら, 1957; Bauer, 1964; 村田ら, 1973; 寺杣ら, 1973; 森ら, 1974; 藤村ら, 1974; 藤井ら, 1974; 植田ら, 1974; ロバベロン研究会記録, 1973; 中新井ら, 1974, 1974; 園田ら, 1977). これらの報告において注目すべきは、ロバベロンが膀胱利尿筋に直接作用を有する点であり、神経因性膀胱機能障害による排尿異常に対しても排尿状態の改善効果が認められている。われわれはさきに187例の神経因性膀胱の症例について、排尿効率の改善に対するロバベロンの有効性を報告した (園田ら, 1977). 今回、さらに全国21医療施設においてプラセボおよび標準薬奥化ジスチグミンを用いて群間比較方式による二重盲検法により、ロバベロンの神経因性膀胱に対する効果を検討したのでここに報告する。

ロバベロンは、スイスのロバファエルム社が開発した性ホルモンおよび蛋白質を含まない、成熟雄ブタ前立腺抽出物の水溶性注射剤であるが、成分および作用機序の詳細についてはすでに報告したので省略する (中

新井ら, 1972, 1974, 1974, 1975; 園田ら, 1977).

対象および方法

試験開始に先だって、1976年3月、試験参加施設の医師およびコントローラーが協議し、次のような試験計画を作成、それに従い1976年5月より試験を開始した。

1. 対象：外来および入院の15歳以上の男女の神経因性膀胱で、原則として投与前の残尿量が50 ml ないし200 ml の症例である。神経因性膀胱の種類としては脊髄損傷に起因するもの、骨盤内臓器手術に起因するものおよび臨床所見上神経因性膀胱と診断された症例が含まれている。年齢および疾患の詳細についてはTable 1 に示したが、男子111例、女子89例の計200例である。既往疾患の種類は、脳障害5例、外傷性脊髄損傷98例、脊髄炎5例、脊椎捻挫4例、子宮癌手術後66例、直腸癌手術後11例、糖尿病8例、その他3例のごとく一見多様ではあるが、膀胱麻痺の型としては、反射性膀胱 (痙性麻痺) 58例、非反射性膀胱 (弛緩性麻痺) 142例に大別しえた。神経損傷の部位は、脳障害5例、脊髄および馬尾神経損傷109例、および末梢神経損傷86例であり、残尿量は50 ml 未満21例、

Table 1. 症 例

		計
性	男	111
	女	89
年 齢	～ 29 歳	21
	30 歳 ～ 39 歳	35
	40 歳 ～ 49 歳	52
	50 歳 ～ 59 歳	54
	60 歳 ～	38
既往 診 断 名	脳 障 害	5
	外 傷 性 脊 髄 損 傷	98
	脊 髄 炎	5
	脊 椎 披 裂	4
	子 宮 癌 手 術 後	66
	直 腸 癌 手 術 後	11
	糖 尿 病	8
	そ の 他	3
膀胱 の 型	反 射 性 膀 胱	58
	非 反 射 性 膀 胱	142
損 傷 部 位	脳 障 害	5
	脊髄および馬尾神経損傷	109
	末 梢 神 經 損 傷	86
投 与 残 尿 量	50 ml 未 満	21
	50 ～ 200 ml	135
	201 ml 以 上	44
時 期	急 性 期	31
	回 復 期	70
	慢 性 期	99

50 ml ないし 200 ml 135 例、および 201 ml 以上 44 例であった。

神経損傷後の時期別では、損傷後 1 カ月未満の急性期 31 例、損傷後 1 カ月以上 1 年未満の回復期 70 例および損傷後 1 年以上の慢性期 99 例であった。

2. 薬剤：被検薬ロバペロンは 1 アンプル (1 ml) 中に成熟雄ブタの前立腺抽出物 16 mg を含有する注射剤である。これに対するプラセボーは、着色剤として caramel を用い、微量のメタクレゾールを含む生理食塩水で、いずれも日本商事株式会社より提供を受けた。

標準薬臭化ジスチグミンは、1 錠中に主剤 5 mg を含有するウブレチド錠で、これに対するプラセボーは主剤を除いた白色の乳糖錠であり、いずれも鳥居薬品株式会社より提供を受けた。なお、実薬およびプラセボーの識別不能性の保証および薬剤内容の抜き取り検査は両コントローラー（内藤周幸東京大学講師、麻生芳郎千葉大学助教授）により確認された。

3. 投与方法および投与期間：ロバペロンおよび臭化ジスチグミン錠と全く同一外観を有する 2 種のプラセボーを用いる、いわゆる double-dummy 投薬型式を応用した。各症例に対して、それぞれ次の用量のいずれかを投与した。

(A) ロバペロン投与群：ロバペロンの実薬 1 amp/日筋注および臭化ジスチグミンのプラセボー 2 錠/日（食間、2 回分割）の連続投与。

(B) 臭化ジスチグミン投与群：ロバペロンのプラセボー 1 amp/日筋注 および臭化ジスチグミンの実薬 2 錠/日（食間、2 回分割）の連続投与。

(C) プラセボー投与群：ロバペロンのプラセボー 1 amp/日筋注 および臭化ジスチグミンのプラセボー 2 錠/日（食間、2 回分割）の連続投与。

各投与は 3 週間にわたり連続しておこなった。その後、以下にする各検査成績について群間比較をおこなった。

併用薬剤については、その他の神経因性膀胱の治療剤、ビタミン剤およびその他の排尿障害の治療剤は併用せず、副交感神経遮断剤、交感神経興奮剤、抗コリン剤およびトランキライザー等の排尿状態に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用はやむを得ない場合を除き、できるだけおこなわなかった。合併症の治療剤（抗生物質等）の使用は自由としたが、併用された薬剤はすべて薬剤名、投与量、投与期間を調査表に記入し、本試験の判定のさいの参考とした。

4. 薬剤の割り付けおよび key code の保管：薬剤の無作為割り付けおよび患者別包装箱への薬剤番号の記入は各施設ごとに各薬剤が平均化するようにコントローラーにより実施された。

それぞれの key code はコントローラーのみが保管し、試験が完了した後、データの整理が終了するまで開封しなかった。なお key code は開封時に、両コントローラーの key code を合体したとき、はじめて各薬剤の種類が、識別できるようにコントローラー委員会が作製した。また、key code 開封後の各種記録が無変更のまま保持されていたことが、コントローラーによって保証された。ただし、コントローラー委員会の電算器プログラムに含まれていないデータ処理は、チエアマンの責任においておこなった (Table 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 23)。

他方、抜き取った薬剤については、臭化ジスチグミンおよびそのプラセボーは錠剤の提供会社である鳥居薬品株式会社によって、またロバペロンおよびそのプラセボーは第三者機関によって、含量および品質が保証された。

5. 検査項目：薬剤の投与の前後について、以下の各項目を検討した。

(A) 自覚症状：投与開始前より投与後、毎週（3週間）、昼夜間の排尿回数、尿意の有無、排尿開始時間、排尿時間、残尿感、尿失禁の有無と程度および排尿方法を中心に患者自身の記録にもとづいて調査した。

(B) 残尿量：投与開始前および投与終了後のおおの3日間残尿量を測定し、それぞれの値の平均値を、投与前および後の残尿量として両者を比較した。

(C) 膀胱内圧：Lewis の cystometer を使用し、逆行性連続注入法により、投与開始前と投与終了後に測定した。ただし排尿方法は、腹圧のみによることとし、測定時の膀胱内への温生理食塩水の注入速度は1分間当たり20ないし30 ml とした。なお膀胱内圧測定結果の検討項目は、最大静止圧 (MRP)、最高意識圧 (MVP)、および両者の差 (MVP-MRP、振幅) ならびに膀胱内圧曲線上の膀胱の運動性についても検討することとした。

6. 判定基準：各薬剤の投与終了後に以下の要項にもとづいて担当医が評価をおこなった。

(A) 全般改善度：判定のさいになるべく担当医師の主観が含まれないように原則として単に残尿量および振幅の変化のみにより判定した。すなわち、残尿量が投与前に比べ30.0%以上減少し、膀胱内圧の振幅が5 mmHg 以上増加するとき改善とした。ただし薬剤投与前の残尿量が49 ml 以下の場合、および投与前の残尿量が201 ml 以上の場合は、症例のそれぞれの状況によって判定された。残尿量がたとえ30.0%以上減少していても振幅の増加が4 mmHg 以下のとき、あるいは、残尿量の変化が±29.0%以下の場合は振幅の変化のいかんを問わず不変と判定した。残尿量が投与前に比べ30.0%以上増加した場合は、振幅の変化のいかんを問わず悪化と判定した。

(B) 概括安全度：試験期間中に生じた随伴症状を中心に検討した。その程度、重篤度、発現から消失までの時間およびその病態の推移を考慮し、担当医が投与終了後に判定した。

(C) 有用度：試験薬剤の各症例に対して、全般改善度および概括安全度を中心に、そのほか自覚症状など

も加味した薬物療法として総合的な評価を担当医がおこない、きわめて有用、かなり有用、やや有用、有用と思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、および非常に好ましくない、の7段階に分けて評価した。

(D) 二次評価：試験がすべて終了したのち、開封前の全症例について、本試験の第三者である東北大学穴戸仙太郎名誉教授により、さきの全般改善度の判定基準とは別に残尿量、膀胱内圧、自覚症状その他の各所見を参考にして、結果があらためて評価された。

7. 脱落基準：以下の場合には脱落症例とした。

- (A) 重篤な副作用あるいは合併症などにより医師がこれ以上の本剤の投薬は不相当であると判断した場合。
- (B) 患者が来院しなかった場合。
- (C) 本試験に影響する薬剤が併用されていた場合。
- (D) 必須検査項目がみだされていなかった場合。
- (E) 正確な投与がおこなわれていなかった場合。
- (F) その他、医師の判断により薬剤の投与が中止された場合。

これらの場合は脱落とし、その理由を調査した後、コントローラー委員会の脱落基準に従って、各専門医の協議のうえで最終的脱落症例および除外症例の判定をおこなった (Table 2)。

8. 臨床検査成績：肝機能について GOT、GPT、総蛋白、血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、硫酸亜鉛試験、総コレステロール、血清 A/G 比、血清アルブミン、および血清γグロブリンについて、それぞれ検討した。腎機能については、BUN、または血清クレアチニンを検討し、血液については赤血球数、白血球数およびヘモグロビン値について検討した。尿については一般検尿および沈渣について検討した。そのほか一般的に体温、血圧および脈拍についても検討した。

9. 集計および解析：1976年10月に全試験を終了し、本試験規定に合致しない症例の採否を決定し、コントローラー委員会が作成した薬物評価 system に従って、key code の開封前に全結果を磁気テープに収録、1976年12月電子計算器により、key code の開封と同時に層別集計と解析をおこなった。

Table 2. 脱落症例

	ロバペロン	臭化ジスチグミン	プラセボー	計
副作用出現のため投与中止	0	1	2	3
留置カテーテルのため投与前の自覚的、他覚的所見が不明	1	1	1	3
計	1	2	3	6

結 果

1. 症例について：試験終了後に判明した各症例への薬剤の割り付けは Table 3 のごとくであった。すなわち、各薬剤の各群に対する割り付けは、とくに女子においてその分布に不均等性が認められた。しかし、膀胱麻痺の型別、神経損傷後の時期別ならびに投与前残尿量別については、ロバペロン投与群、臭化ジスチグミン投与群およびプラセボー投与群の各群間における分布の違いはほとんど認められなかった (Table 3)。

2. 残尿量について：各投与群の全症例について、投与前の残尿量の平均値と投与後の残尿量の平均値を Table 4 に示した。この結果、平均値ではロバペロン投与群で平均 71.5 ml (49.3%) の減少、臭化ジスチグミン投与群で平均 62.5 ml (43.2%) の減少が認められ、プラセボー投与群では平均 72.0 ml (49.5%) の減少が認められた。すなわち三者の間には、大きな相異が認

められない (Table 4)。

全症例のうち残尿量が30.0%以上減少した症例の頻度はロバペロン投与群が67例中49例 (73.1%)、臭化ジスチグミン投与群が66例中41例 (62.1%)、またプラセボー投与群が60例中39例 (65.0%) であった。膀胱麻痺の型別でこれを見ると、反射性膀胱の場合では薬剤投与後に残尿量が30.0%以上減少した症例は、ロバペロン投与群では20例中14例 (70.0%) であり、臭化ジスチグミン投与群では18例中10例 (55.6%) である。これに対してプラセボー投与群では17例中9例 (52.9%) であった。非反射性膀胱の場合は、薬剤投与後に残尿量が30.0%以上減少した症例は、ロバペロン投与群では47例中35例 (74.5%)、臭化ジスチグミン投与群では48例中31例 (64.6%)、またプラセボー投与群では43例中30例 (69.8%) であった (Table 5)。

ここでとくに骨盤内臓器手術後の症例を中心とする末梢神経損傷例のみを抽出すると、薬剤投与後に残尿

Table 3. 症例の割り付け

薬 剤 群	ロバペロン	臭化ジスチグミン	プラセボー	計
性				
男 性	42 (61.8%)	41 (59.4%)	28 (44.4%)	111 (55.5%)
女 性	26 (38.2%)	28 (40.6%)	35 (55.6%)	89 (44.5%)
膀胱の型				
反 射 性 膀 胱	20 (29.4%)	19 (27.5%)	19 (30.2%)	58 (29.0%)
非反射性膀胱	48 (70.6%)	50 (72.5%)	44 (69.8%)	142 (71.0%)
時 期				
急 性 期	12 (17.6%)	11 (15.9%)	8 (12.7%)	31 (15.5%)
回 復 期	25 (36.8%)	22 (31.9%)	23 (36.5%)	70 (35.0%)
慢 性 期	31 (45.6%)	36 (52.2%)	32 (50.8%)	99 (49.5%)
投与前残尿量				
50 ml 未満	10 (14.7%)	4 (5.8%)	7 (11.1%)	21 (10.5%)
50 ~ 200 ml	43 (63.2%)	49 (71.0%)	43 (68.3%)	135 (67.5%)
201 ml 以上	15 (22.1%)	16 (23.2%)	13 (20.6%)	44 (22.0%)

Table 4. 投与前後の残尿量

単位: ml

薬 剤 群	前	後	差	t-test (減少率の薬剤間比較)
ロバペロン	145.0	71.4	-71.5 *** (-49.3%)	n.s
臭化ジスチグミン	144.5	93.5	-62.5 *** (-43.2%)	
プラセボー	145.3	74.0	-72.0 *** (-49.6%)	

*** : $p < 0.001$ (Wilcoxon test)

Table 5. 残尿量が30.0%以上減少した症例の割合

薬 剤 群	反射性膀胱	X ² -test	非反射性膀胱	X ² -test	全 症 例	X ² -test
ロバペロン	14/20 (70.0%)	n.s.	35/47 (74.5%)	n.s.	49/67 (73.1%)	n.s.
臭化ジスチグミン	10/18 (55.6%)		31/48 (64.6%)		41/66 (62.1%)	
プラセボー	9/17 (52.9%)		30/43 (69.8%)		39/60 (65.0%)	

量が30.0%以上減少した症例は、ロバペロン投与群では28例中23例(82.1%)、臭化ジスチグミン投与群では23例中17例(73.9%)およびプラセボー投与群では32例中22例(68.8%)であった(Table 6)。

3. 膀胱内圧上の所見について：

(A) 便宜的残尿率について

排尿効率をもっとも明らかに示すものは残尿率であるが、ここでは便宜的残尿率として、次式でしめされるように、膀胱内圧測定上の最大膀胱容量に対する残尿量の比を取り上げた。

$$\text{便宜的残尿率} = \frac{\text{残尿量} \times 100}{\text{膀胱内圧測定上の最大膀胱容量}} \%$$

全症例についてこれを検討した成績が Table 7 である。薬剤投与の前後で、ロバペロン投与群は全体として、18.6%減少、臭化ジスチグミン投与群は、17.1%減少、またプラセボー投与群は15.5%の減少が認められた。投与終了後の便宜的残尿率はロバペロン投与群が最小となり、その平均は24.3%、また臭化ジスチグミン投与群のそれは29.6%であり、プラセボー投与群のそれは27.0%であった(Table 7)。

膀胱麻痺の型別にこれをみると、反射性膀胱では、投与の前後における便宜的残尿率はロバペロン投与群

で26.9%減少、臭化ジスチグミン投与群では17.3%減少したが、他方、プラセボー投与群では2.9%減少したにすぎない。そして検査終了後の便宜的残尿率は、ロバペロン投与群が33.9%と最小であり、臭化ジスチグミン投与群では44.1%、さらにプラセボー投与群では39.7%であった(Table 7)。

非反射性膀胱では、薬剤投与の前後で、ロバペロン投与群では15.0%、臭化ジスチグミン投与群では18.7%、プラセボー投与群では20.5%の減少が認められた。しかし投与後の便宜的残尿率はロバペロン投与群が20.3%と最小であり、臭化ジスチグミン投与群では22.5%、さらにプラセボー投与群では22.0%であった(Table 7)。

(B) 振幅について

最高意識圧と最大静止圧との差の振幅について比較すると、全症例については、投与前後で、ロバペロン投与群では平均 3.9 mmHg 増加し、臭化ジスチグミン投与群では 9.0 mmHg、プラセボー投与群では 9.8 mmHg の増加がみとめられた(Table 8)。

全症例のうち振幅が 5 mmHg 以上増加した症例の頻度は、ロバペロン投与群が67例中34例(50.7%)、臭化ジスチグミン投与群が、67例中38例(56.7%)、また

Table 6. 末梢神経損傷例で残尿量が30.0%以上減少した症例の割合

薬 剤 群	症 例 数	X ² - test
ロバペロン	23/28(82.1%)	n.s.
臭化ジスチグミン	17/23(73.9%)	
プラセボー	22/32(68.8%)	

Table 7. 投与前後の便宜的残尿率

		単位：%			t-test (差の薬剤間比較)
	薬 剤 名	前	後	差	
反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	60.8	33.9	-26.9*	R>P (P<0.05)
	臭化ジスチグミン(D)	61.4	44.1	-17.3**	
	プラセボー(P)	42.6	39.7	-2.9	
非 反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	35.3	20.3	-15.0***	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	41.2	22.5	-18.7+	
	プラセボー(P)	42.5	22.0	-20.5***	
全 症 例	ロバペロン(R)	42.9	24.3	-18.6***	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	46.7	29.6	-17.1***	
	プラセボー(P)	42.5	27.0	-15.5**	

+ : P < 0.10

* : P < 0.05

** : P < 0.01

*** : P < 0.001

(Wilcoxon-test)

プラセボー投与群が61例中36例 (59.0%) であった。さらに膀胱麻痺の型により検討すると、反射性膀胱では薬剤投与後に振幅が 5 mmHg 以上の増加を認めたものは、ロバペロン投与群で20例中 5 例 (25.0%), 臭化ジスチグミン投与群では19例中 9 例 (47.4%), さらにプラセボー投与群では18例中 9 例 (50.0%) であった。非反射性膀胱では、同様の振幅の増加を認めたものはロバペロン投与群で47例中29例 (61.7%), 臭化ジスチグミン投与群では48例中29例 (60.4%), およびプラセボー投与群では43例中27例 (62.8%) であった (Table 9)。

次に残尿量が30.0%以上減少し、振幅が不変または増加した症例を検討してみると、全症例のうち、ロバペロン投与群では67例中40例 (59.7%) であり、臭化ジスチグミン投与群では66例中31例 (47.0%) であった。またプラセボー投与群では60例中30例 (50.0%) であった。これを膀胱麻痺の型別にみると、反射性膀胱では、ロバペロン投与群で20例中10例 (50.0%) に認められ、臭化ジスチグミン投与群では18例中 7 例 (38.9%) に、またプラセボー投与群では17例中 6 例 (35.3%) に認められた。非反射性膀胱ではロバペロン投与群で47例中30例 (63.8%) に、臭化ジスチグミン投与群では48例中24例 (50.0%) に、またプラセボー投与

群では43例中24例 (55.8%) に認められた (Table 10)。

4. 全般改善度について：全症例のうち、薬剤投与後に改善 (軽度改善以上) したと認められる症例は、ロバペロン投与群では68例中30例で44.1%であり、臭化ジスチグミン投与群では69例中26例で37.7%であった。プラセボー投与群では63例中25例で39.7%であった。他方、薬剤投与後に悪化した症例は、ロバペロン投与群で 2 例、臭化ジスチグミン投与群で 1 例、およびプラセボー投与群で 2 例認められた (Table 11)。

さらに第三者による二次評価では、薬剤投与後に改善 (軽度改善以上) と認められた症例は、ロバペロン投与群では68例中43例 (63.2%), 臭化ジスチグミン投与群では69例中37例 (53.6%), プラセボー投与群では63例中29例 (46.0%) であり、悪化したと判定された症例がロバペロン投与群で 5 例、臭化ジスチグミン投与群で11例およびプラセボー投与群で 9 例に認められている (Table 12)。

膀胱麻痺の型別について、全般改善度を検討すると反射性膀胱ではロバペロン投与群は、20例中 4 例の改善 (20.0%), 臭化ジスチグミン投与群は19例中 4 例の改善 (21.1%), プラセボー投与群は19例中 6 例の改善 (31.6%) であった (Table 13)。

二次評価ではロバペロン投与群で20例中12例の改善

Table 8. 投 与 前 後 の 振 幅

単位：mmHg

薬 剤 群	前	後	差	t-test (差の薬剤間比較)
ロバペロン(R)	41.2	44.9	+3.9* (9.4%)	P>R (P<0.05) D>R (P<0.10)
臭化ジスチグミン(D)	42.6	51.7	+9.0*** (21.1%)	
プラセボー(P)	35.7	46.6	+9.8*** (27.5%)	

*: P<0.05

***: P<0.001

(Wilcoxon-test)

Table 9. 振幅が 5 mmHg 以上増加した症例の割合

薬 剤 群	反射性膀胱	X ² -test	非反射性膀胱	X ² test	全 症 例	X ² -test
ロバペロン	5 ₂₀ (25.0%)	n.s.	29 ₄₇ (61.7%)	n.s.	34 ₆₇ (50.7%)	n.s.
臭化ジスチグミン	9 ₁₉ (47.4%)		29 ₄₈ (60.4%)		38 ₆₇ (56.7%)	
プラセボー	9 ₁₈ (50.0%)		27 ₄₃ (62.8%)		36 ₆₁ (59.0%)	

Table 10. 残尿量が30.0%以上減少し、振幅が 0 mmHg 以上増加した症例の割合

薬 剤 群	反射性膀胱	X ² -test	非反射性膀胱	X ² test	全 症 例	X ² -test
ロバペロン	10 ₂₀ (50.0%)	n.s.	30 ₄₇ (63.8%)	n.s.	40 ₆₇ (59.7%)	n.s.
臭化ジスチグミン	7 ₁₈ (38.9%)		24 ₄₈ (50.0%)		31 ₆₆ (47.0%)	
プラセボー	6 ₁₇ (35.3%)		24 ₄₃ (55.8%)		30 ₆₀ (50.0%)	

(60.0%)、臭化ジスチグミン投与群で19例中9例の改善(47.4%)、プラセボー投与群で19例中4例の改善(21.1%)となっており、悪化例は、ロバペロン投与群に1例、臭化ジスチグミン投与群に4例、プラセボー投与群に4例認められている (Table 14).

非反射性膀胱ではロバペロン投与群は48例中26例の改善(54.2%)、臭化ジスチグミン投与群は50例中22例

の改善(44.0%)、プラセボー投与群は44例中19例の改善(43.2%)が認められた (Table 13).

二次評価ではロバペロン投与群で48例中31例が改善(64.6%)、臭化ジスチグミン投与群で50例中28例が改善(56.0%)、プラセボー投与群で44例中25例が改善(56.8%)となっており、悪化例はロバペロン投与群に4例、臭化ジスチグミン投与群に7例、プラセボー投

Table 11. 全 般 改 善 度

薬 剤 群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
ロバペロン(R)	8	14	8	35	2	1	68	44.1%	n. s.
臭化ジスチグミン(D)	7	15	4	40	1	2	69	37.7%	
プラセボー(P)	15	8	2	33	2	3	63	39.7%	

*著明改善と認められた症例は

D (7例・10.1%) < P (15例・23.8%) : P < 0.10 (χ²-test)

〔U-testの結果〕
全群：n. s.

Table 12. 二 次 評 価

薬 剤 群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
ロバペロン(R)	2	14	27	19	5	1	68	63.2%	R > P (P < 0.10)
臭化ジスチグミン(D)	2	8	27	20	11	1	69	53.6%	
プラセボー(P)	3	12	14	24	9	1	63	46.0%	

〔U-testの結果〕
全群：n. s.

Table 13. 膀胱麻痺の型別による成績 (全般改善度)

膀胱麻痺の型	薬 剤 群	改 善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	4	16	0	0	20	20.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	4	14	0	1	19	21.1%	
	プラセボー(P)	6	10	1	2	19	31.6%	
非 反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	26	19	2	1	48	54.2%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	22	26	1	1	50	44.0%	
	プラセボー(P)	19	23	1	1	44	43.2%	

*非反射性膀胱において著明改善と認められた症例は

D (5例・10.0%) < P (12例・27.3%) : P < 0.10 (χ²-test)

〔U-testの結果〕
全群：n. s.

Table 14. 膀胱麻痺の型別による成績 (二次評価)

膀胱麻痺の型	薬 剤 群	改 善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	12	7	1	0	20	60.0%	R > P (P < 0.05)
	臭化ジスチグミン(D)	9	5	4	1	19	47.4%	
	プラセボー(P)	4	10	4	1	19	21.1%	
非 反 射 性 膀 胱	ロバペロン(R)	31	12	4	1	48	64.6%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	28	15	7	0	50	56.0%	
	プラセボー(P)	25	14	5	0	44	56.8%	

〔U-testの結果〕
非反射性膀胱：R > P (P < 0.05)

と群に5例、それぞれ認められる (Table 14).

投与前の残尿量に対して全般改善度を検討すると残尿量 50 ml 未満の症例については、ロバペロン投与群では10例中3例の改善 (30.0%), 臭化ジスチグミン投与群では4例中2例の改善 (50.0%), プラセボ投与群では7例中1例の改善 (14.3%) であった (Table 15).

二次評価ではロバペロン投与群は10例中4例 (40.0%), 臭化ジスチグミン投与群では4例中2例 (50.0%) の改善, プラセボ投与群ではすべての症例が不変となっており, 悪化例はロバペロン投与群に1例認められる (Table 16). しかしこれらについては, 例数が少ないので相互比較の対象とはならない. 投与前の残尿量が, 50 ml ないし 200 ml の症例については, ロバペロン投与群では43例中18例に改善 (41.9%), 臭化ジスチグミン投与群では49例中16例 (32.7%) に改善が認められ, プラセボ投与群では43例中17例 (39.5%) に改善が認められた (Table 15).

二次評価では, ロバペロン投与群は43例中30例 (69.8

%), 臭化ジスチグミン投与群は49例中25例 (51.0%), プラセボ投与群は43例中22例 (51.2%) に改善が認められ, 悪化例はロバペロン投与群に3例, 臭化ジスチグミン投与群に8例およびプラセボ投与群に8例認められる (Table 16).

投与前の残尿量が 201 ml 以上の症例では, ロバペロン投与群で15例中9例 (60.0%), 臭化ジスチグミン投与群で16例中8例 (50.0%), またプラセボ投与群では13例中7例 (53.8%) に改善が認められた (Table 15).

二次評価では, ロバペロン投与群で15例中9例 (60.0%), 臭化ジスチグミン投与群で16例中10例 (62.5%), プラセボ投与群では13例中7例 (53.8%) に改善が認められる. 悪化例は, ロバペロン投与群で1例, 臭化ジスチグミン投与群で3例およびプラセボ投与群で1例認められる (Table 16).

次に神経損傷後の時期について検討した. 急性期に属する症例では, 薬剤投与後に改善した症例が, ロバ

Table 15. 投与前の残尿量別による成績 (全般改善度)

残尿量	薬剤群	改善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
50 ml 未満	ロバペロン(R)	3	7	0	0	10	30.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	2	2	0	0	4	50.0%	
	プラセボ(P)	1	6	0	0	7	14.3%	
50~200 ml	ロバペロン(R)	18	23	2	0	43	41.9%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	16	31	1	1	49	32.7%	
	プラセボ(P)	17	22	2	2	43	39.5%	
201 ml 以上	ロバペロン(R)	9	5	0	1	15	60.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	8	7	0	1	16	50.0%	
	プラセボ(P)	7	5	0	1	13	53.8%	

[U-testの結果]
全群: n. s.]

Table 16. 投与前の残尿量別による成績 (二次評価)

残尿量	薬剤群	改善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
50 ml 未満	ロバペロン(R)	4	5	1	0	10	40.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	2	2	0	0	4	50.0%	
	プラセボ(P)	0	7	0	0	7	0%	
50~200 ml	ロバペロン(R)	30	10	3	0	43	69.8%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	25	15	8	1	49	51.0%	
	プラセボ(P)	22	12	8	1	43	51.2%	
201 ml 以上	ロバペロン(R)	9	4	1	1	15	60.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン(D)	10	3	3	0	16	62.5%	
	プラセボ(P)	7	5	1	0	13	53.8%	

[U-testの結果
50~200 ml: R > D (P < 0.05)]

ペロン投与群では12例中8例(66.7%)、臭化ジスチグミン投与群では11例中3例(27.3%)およびプラセボー投与群では8例中4例(50.0%)認められる(Table 17).

二次評価ではロバペロン投与群で12例中9例(75.0%)に、臭化ジスチグミン投与群で11例中4例(36.4%)に、さらにプラセボー投与群で8例中6例(75.0%)に改善が認められ、また臭化ジスチグミン投与群では悪化と判定された症例が4例認められた(Table 18).

回復期に属する症例では、薬剤投与後に改善した症例が、ロバペロン投与群で25例中10例(40.0%)、臭化

ジスチグミン投与群で22例中9例(40.9%)およびプラセボー投与群で23例中13例(56.5%)認められた(Table 17).

二次評価では、ロバペロン投与群で25例中14例(56.0%)に、臭化ジスチグミン投与群で22例中13例(59.1%)に、プラセボー投与群で23例中16例(69.6%)に改善が認められ、他方悪化した症例は、ロバペロン投与群、臭化ジスチグミン投与群およびプラセボー投与群に各1例ずつ存在する(Table 18).

慢性期に属する症例では、薬剤投与後に、ロバペロン投与群で31例中12例(38.7%)、臭化ジスチグミン投与群で36例中14例(38.9%)、またプラセボー投与群で

Table 17. 神経損傷後の時期別による成績(全般改善度)

時 期	薬 剤 群	改 善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
急 性 期	ロバペロン(R)	8	3	0	1	12	66.7%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	3	6	1	1	11	27.3%	
	プラセボー(P)	4	3	0	1	8	50.0%	
回 復 期	ロバペロン(R)	10	14	1	0	25	40.0%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	9	13	0	0	22	40.9%	
	プラセボー(P)	13	10	0	0	23	56.5%	
慢 性 期	ロバペロン(R)	12	18	1	0	31	38.7%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	14	21	0	1	36	38.9%	
	プラセボー(P)	8	20	2	2	32	25.0%	

※回復期の症例において著明改善と認められた症例は

R(2例・8.0%) < P(9例・39.1%): $P < 0.05$ (χ^2 -test)

D(0例・0.0%) < P(9例・39.1%): $P < 0.01$ (χ^2 -test)

また同様に中等度改善以上と認められた症例は

R(7例・28.0%) < P(13例・56.5%): $P < 0.10$ (χ^2 -test)

U-testの結果

急性期: R > D ($P < 0.10$)

回復期: R < P ($P < 0.05$), D < P ($P < 0.05$)

Table 18. 神経損傷後の時期別による成績(二次評価)

時 期	薬 剤 群	改 善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改善率	X ² -test
急 性 期	ロバペロン(R)	9	3	0	0	12	75.0%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	4	3	4	0	11	36.4%	
	プラセボー(P)	6	2	0	0	8	75.0%	
回 復 期	ロバペロン(R)	14	9	1	1	25	56.0%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	13	8	1	0	22	59.1%	
	プラセボー(P)	16	6	1	0	23	69.6%	
慢 性 期	ロバペロン(R)	20	7	4	0	31	64.5%	R > P ($P < 0.01$) D > P ($P < 0.01$)
	臭化ジスチグミン(D)	20	9	6	1	36	55.6%	
	プラセボー(P)	7	16	8	1	32	21.9%	

※急性期の症例において中等度改善以上と認められた症例は

R(8例・66.7%) > D(2例・18.2%): $P < 0.10$ (χ^2 -test)

U-testの結果

急性期: R > D ($P < 0.05$)

慢性期: R > P ($P < 0.01$), D > P ($P < 0.05$)

Table 19-A ロバペロン投与群の副作用

症	副作用の種類	経過		
		発現の時期	消失の時期	処置
1	下痢	8日目	1日後	せ ず
		14日目	1日後	せ ず
2	悪心・嘔吐	18日目	2日後	せ ず
3	下痢	16日目	2日後	せ ず
4	腹痛	3日目	2日後	せ ず
5	発熱	8日目	2日後	ピクシリン カイモラル
	発汗	6日目	当日	せ ず

Table 19-B 臭化ジステグミン投与群の副作用

症	副作用の種類	経過		
		発現の時期	消失の時期	処置
1	右上腕痛	20日目	1日後	せ ず
2	歯痛	3日目	9日後	ボルタレン
3	悪心・嘔吐	3日目	3日後	プリンペラン
	食欲不振	3日目	6日後	補液
	腹痛	6日目	3日後	せ ず
4	腹痛	6日目	当日	インダシン坐薬
5	腹痛	3日目	1日後	せ ず
	下肢熱感	21日目	10日後	マッサージ
6	注射部位の ジスマシン様発赤	5日目	3日後	投与中止
7	発熱	6日目	4日後	パナシッド
	睡眠障害	9日目	14日後	セルシン
8	全身けいれん	1日目	当日	フェノバル・ゴトシン
		2日目	2日後	コントシン
	悪心・嘔吐	8日目	当日	コントシン
	腹痛	2日目	1日後	せ ず
	睡眠障害	13日目	1日後	ネルボン
9	下痢	3日目	2日後	せ ず
10	めまい	11日目	1日後	せ ず
		15日目	2日後	せ ず
11	発汗	17日目	2日後	投与中止
	けいれん増強	17日目	2日後	
12	下痢	14日目	7日後	せ ず
13	悪心・嘔吐	1日目	18日後	せ ず
14	悪心・嘔吐	7日目	4日後	せ ず
	腹痛	7日目	4日後	せ ず
	ジスマシン	8日目	3日後	レスタミン軟膏
	睡眠障害	13日目	7日後	せ ず
15	下痢	18日目	1日後	せ ず

32例中8例(25.0%)に改善が認められた(Table 17)。

二次評価では、ロバペロン投与群で31例中20例(64.5%)、臭化ジスチグミン投与群で36例中20例(55.6%)、またプラセボ投与群で32例中7例(21.9%)に改善が認められた。悪化した症例はロバペロン投与群4例、臭化ジスチグミン投与群6例、プラセボ投与群8例であった(Table 18)。

5. 概括安全度について：

(A) 随伴症状について

Table 19 に試験中に認められた随伴症状を一括した。ロバペロン投与群では68例中5例に認められた(Table 19-A)。下痢、悪心および嘔吐、腹痛、発熱および発汗などで試験開始後、3日ないし18日目に認められ、いずれも当日ないし2日後に消退し、特別の処置を要しなかった。

これに対して臭化ジスチグミン投与群では69例中15例に随伴症状が認められた(Table 19-B)。頭痛、睡眠障害、じんま疹、神経痛様疼痛、全身痙攣および痙攣の増強、食欲不振、悪心および嘔吐、腹痛および下痢、

ならびに発汗などが認められた。投与後1日ないし21日目に出現し、消失に当日ないし18日を要した。そのために投与中止のやむなきに至った症例が2例あり、その他の13例中6例に随伴症状に対する処置を必要とした。プラセボ投与群では63例中14例に随伴症状が認められた(Table 19-C)。頭痛、睡眠障害、血圧下降、鼻出血、発熱、背部痛、悪心および嘔吐、ならびに下痢などの症状が出現した。投与後3日ないし20日目に出現し、消失に当日ないし13日を要した。そのために投与中止のやむなきに至った症例が3例認められ、それ以外の11例中3例に随伴症状に対する処置を必要とした。

本試験期間中に臭化ジスチグミン投与群において2例のじんま疹が随伴症状として発生した。しかし、現在まで臭化ジスチグミンの副作用情報としてじんま疹は1例も報告されておらず、薬剤の性格上、本症状は臭化ジスチグミンによるものとは断定しがたく、患者の環境因子によるものと考えられる。

(B) 概括安全度について

Table 19-C プラセボ投与群の副作用

No.	副作用の種類	経過		
		発現の時期	消失の時期	処置
1	睡眠障害	18日目	2日後	せず
2	背部痛	3日目	12日後	せず
3	頭痛 鼻出血	5日目 12日目	1日後 1日後	せず せず
4	発熱 頭痛	12日目 12日目	8日後 当日	せず せず
5	頭痛 下痢	9日目 14日目	13日後 2日後	せず せず
6	頭痛 発汗	3日目 3日目	2日後 2日後	セデス せず
7	下痢	7日目	5日後	タンカピン・アドルピン
8	腹痛	11日目	1日後	インダシン坐薬
9	食欲不振 発熱 悪心・嘔吐	4日目 19日目 19日目	3日後 2日後 3日後	せず せず せず
10	発熱 血圧下降	9日目 14日目	1日後 7日後	せず カルニゲン、投与中止
11	眠気	5日目	2日後	投与中止
12	発熱	20日目	2日後	せず
13	悪心・嘔吐 下痢	12日目 18日目	9日後 1日後	せず せず
14	下肢しびれ感	9日目	2日後	投与中止

以上の随伴症状の程度と種類を考え合わせて判定された結果では、全症例について投与中に注意すべき随伴症状の割合は、ロバペロン投与群では7.4%、臭化ジスチグミン投与群では21.7%およびプラセボー投与群では22.2%となっている (Table 20).

また、症状発現により投与中止のやむなきに至り、重篤な副作用と判定されたものは、臭化ジスチグミン投与群でじんま疹様発赤および痙攣増強がそれぞれ1例の計2例、プラセボー投与群で血圧下降、睡眠障害および下肢しびれ感がそれぞれ1例の計3例認められたが、いずれも投与中止により症状の消失が認められた (Table 19-B, 19-C).

6. 有用度について：

全般改善度および概括安全度を中心に、そのほか自覚症状などを加味し、総合判定をおこない、担当医師が有用と判定した割合は、全症例について、ロバペロン投与群では68例中49例 (72.1%)、臭化ジスチグミン投与群では69例中39例 (56.5%) であり、プラセボー投与群では63例中33例 (52.4%) であった (Table 21).

膀胱麻痺の型別について検討すると、反射性膀胱で

は、ロバペロン投与群について有用と判定された割合は20例中15例 (75.0%)、臭化ジスチグミン投与群については、19例中9例 (47.4%) であり、プラセボー投与群では、19例中5例 (26.3%) であった (Table 22).

非反射性膀胱ではロバペロン投与群で48例中34例 (70.8%) であり、臭化ジスチグミン投与群では50例中30例 (60.0%) であり、プラセボー投与群では44例中28例 (63.6%) であった (Table 22).

投与前の残尿量との関係では、投与前の残尿量が50 ml 未満の場合はロバペロン投与群は10例中7例が、臭化ジスチグミン投与群では4例中2例が、またプラセボー投与群では7例中2例が有用と判定された (Table 23).

これに対して投与前の残尿量が50 ml ないし200 ml の症例では、ロバペロン投与群の43例中31例 (72.1%) が、臭化ジスチグミン投与群では49例中25例 (51.0%) が、またプラセボー投与群では43例中22例 (51.2%) が有用と判定された (Table 23).

投与前の残尿量が201 ml 以上の症例では、ロバペロン投与群の15例中11例 (73.3%) が、臭化ジスチグ

Table 20. 安全度

薬剤群	副作用なし	軽い副作用	重篤な副作用	脱落	計	副作用発現頻度	X ² -test
ロバペロン(R)	63	5	0	0	68	7.4%	R<D (P<0.05) R<P (P<0.05)
臭化ジスチグミン(D)	54	13	2	0	69	21.7%	
プラセボー(P)	49	11	3	0	63	22.2%	

[U-testの結果
R<D (P<0.05), R<P (P<0.05)]

Table 21. 有用度

薬剤群	きわめて有用	かなり有用	やや有用	有用性なし	やや有用でない	かなり有用でない	非常に有用でない	脱落	計	有用症例頻度	X ² -test
ロバペロン(R)	7	18	24	18	1	0	0	0	68	72.1%	R>D (P<0.10) R>P (P<0.05)
臭化ジスチグミン(D)	5	22	12	27	2	1	0	0	69	56.5%	
プラセボー(P)	11	10	12	25	2	3	0	0	63	52.4%	

[U-testの結果
全群：n.s.]

Table 22. 膀胱麻痺の型別による成績 (有用度)

膀胱麻痺の型	薬剤群	有用	有用性なし	好ましくない	脱落	計	有用症例頻度	X ² -test
反射性膀胱	ロバペロン(R)	15	5	0	0	20	75.0%	R>P (P<0.01)
	臭化ジスチグミン(D)	9	9	1	0	19	47.4%	
	プラセボー(P)	5	11	3	0	19	26.3%	
非反射性膀胱	ロバペロン(R)	34	13	1	0	48	70.8%	n.s.
	臭化ジスチグミン(D)	30	18	2	0	50	60.0%	
	プラセボー(P)	28	14	2	0	44	63.6%	

[U-testの結果
反射性膀胱：R>P (P<0.05)]

ミン投与群では16例中12例 (75.0%) が、またプラセボー投与群では13例中9例 (69.3%) が有用と判定された (Table 23).

次に神経損傷後の時期別で検討してみると、急性期に属する症例ではロバペロン投与群について有用と判定された割合は12例中11例 (91.7%), 臭化ジスチグミン投与群については11例中5例 (45.5%) であり、プラセボー投与群については8例中6例 (75.0%) であった (Table 24).

回復期の症例については、ロバペロン投与群で有用と判定された割合は25例中16例 (64.0%), 臭化ジスチグミン投与群では22例中14例 (63.6%) であり、プラセボー投与群については23例中15例 (65.2%) であった (Table 24).

他方、慢性期の症例について有用と判定された症例

は、ロバペロン投与群で31例中22例 (71.0%), 臭化ジスチグミン投与群で36例中20例 (55.6%), プラセボー投与群で32例中12例 (37.5%) であった (Table 24).

7. 臨床検査所見について：各薬剤の投与前後の臨床検査所見は Table 25 に示すとおりである。薬剤投与の前後で差異が認められたものはロバペロン投与群ではヘモグロビン値、脈拍数であり、臭化ジスチグミン投与群では総蛋白値、体温、プラセボー投与群では白血球数であった。しかし、いずれの検査成績も正常域の範囲における変動であり、薬剤投与による影響はとくに認められていない (Table 25).

考 察

1. 症例について：

全体の結果を考えるに当って、まず各投与群の症例

Table 23. 投与前の残尿量別による成績 (有用度)

残尿量	薬剤群	有用	有用性なし	好ましくない	脱落	計	有用症例頻度	X ² -test
50 ml未満	ロバペロン (R)	7	3	0	0	10	70.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン (D)	2	2	0	0	4	50.0%	
	プラセボー (P)	2	5	0	0	7	28.6%	
50~200 ml	ロバペロン (R)	31	11	1	0	43	72.1%	R>D (P<0.10) R>P (P<0.10)
	臭化ジスチグミン (D)	25	21	3	0	49	51.0%	
	プラセボー (P)	22	16	5	0	43	51.2%	
201 ml以上	ロバペロン (R)	11	4	0	0	15	73.3%	n. s.
	臭化ジスチグミン (D)	12	4	0	0	16	75.0%	
	プラセボー (P)	9	4	0	0	13	69.3%	

[U-testの結果]
全群：n. s.]

Table 24. 神経損傷後の時期別による成績 (有用度)

時 期	薬剤群	有用	有用性なし	好ましくない	脱落	計	有用症例頻度	X ² -test
急性期	ロバペロン (R)	11	1	0	0	12	91.7%	R>D (P<0.05)
	臭化ジスチグミン (D)	5	5	1	0	11	45.5%	
	プラセボー (P)	6	2	0	0	8	75.0%	
回復期	ロバペロン (R)	16	9	0	0	25	64.0%	n. s.
	臭化ジスチグミン (D)	14	8	0	0	22	63.6%	
	プラセボー (P)	15	8	0	0	23	65.2%	
慢性期	ロバペロン (R)	22	8	1	0	31	71.0%	R>P (P<0.05)
	臭化ジスチグミン (D)	20	14	2	0	36	55.6%	
	プラセボー (P)	12	15	5	0	32	37.5%	

*回復期の症例において著明改善と認められた症例は

R (2例・8.0%) < P (8例・34.8%) : P<0.10 (χ²-test)

D (0例・0%) < P (8例・34.8%) : P<0.01 (χ²-test)

[U-testの結果]

急性期：R>D (P<0.05)

慢性期：R>P (P<0.05), D>P (P<0.10)

Table 25. 臨床検査(1)

		ロバペロン	臭化ジスチグミン	プラセボ
血液検査	RBC($\times 10^6$)	412 (65) ↓ 417 (65)	410 (67) ↓ 409 (66)	418 (59) ↓ 416 (56)
	WBC	6480 (65) ↓ 6330 (65)	6445 (67) ↓ 6088 (66)	7119 (58) ↓ 5644 (55) ※※Wilcoxon
	Hb (g/dl)	12.9 (62) ↓ 13.2 (62) ※Sign-test, Wilcoxon	12.9 (64) ↓ 12.9 (63)	12.8 (56) ↓ 12.9 (53)
腎機能	BUN(mg/dl)	12.3 (60) ↓ 13.0 (60)	12.8 (64) ↓ 12.4 (63)	12.8 (57) ↓ 12.3 (55)
	クレアチニン(mg/dl)	0.9 (16) ↓ 0.9 (15)	0.8 (18) ↓ 0.8 (18)	0.8 (19) ↓ 1.0 (18)
肝機能	GOT	30 (67) ↓ 25 (66)	25 (69) ↓ 23 (68)	23 (63) ↓ 30 (60)
	GPT	28 (67) ↓ 23 (66)	21 (69) ↓ 21 (68)	18 (63) ↓ 23 (60)
	TP (g/dl)	6.8 (66) ↓ 6.9 (65)	6.8 (66) ↓ 6.9 (64) ※Sign-test	6.9 (61) ↓ 7.0 (58)
	ビリルビン(mg/dl)	0.6 (11) ↓ 0.6 (11)	0.5 (14) ↓ 0.7 (14)	0.8 (15) ↓ 0.7 (13)

臨床検査(2)

		ロバペロン	臭化ジスチグミン	プラセボ
肝機能	Al-P (K.A.U.)	7.6 (39) ↓ 7.2 (38)	6.7 (45) ↓ 6.8 (44)	6.2 (41) ↓ 6.8 (39)
	ZST	9 (7) ↓ 10 (7)	6 (6) ↓ 8 (6)	7 (7) ↓ 8 (6)
	TC	16.9 (4) ↓ 14.1 (4)	15.1 (4) ↓ 17.6 (4)	16.7 (7) ↓ 15.5 (6)
	A/G 比	1.38 ((29) ↓ 1.29 ((28)	1.49 (26) ↓ 1.42 (26)	1.49 (26) ↓ 1.50 (25)
その他	アルブミン(%)	53.1 (5) ↓ 54.6 (4)	57.3 (6) ↓ 58.2 (6)	57.6 (6) ↓ 58.7 (6)
	γ -グロブリン(%)	24.4 (6) ↓ 22.0 (5)	16.3 (4) ↓ 17.2 (4)	18.4 (7) ↓ 17.9 (7)
その他	体温(℃)	36.7 (22) ↓ 36.5 (22)	36.5 (28) ↓ 36.3 (27) ※Wilcoxon	36.5 (24) ↓ 36.5 (24)
	血圧(mmHg)	128/77 (17) ↓ 123/78 (17)	123/78 (21) ↓ 121/74 (19)	128/74 (21) ↓ 121/76 (21)
	脈拍	74 (19) ↓ 72 (19) ※Wilcoxon	75 (28) ↓ 75 (27)	75 (21) ↓ 75 (21)

上段：投与前，下段：投与後，()：症例数 ※：P<0.05，※※：P<0.01

の構成を考慮しておく必要がある。ロバペロン投与群と臭化ジスチグミン投与群では、女子がそれぞれ38.2%、40.6%であるのに対して、プラセボー投与群では、女子が55.6%を占めている。一般に女子の場合、尿道の長さや構造の関係で尿道抵抗が小さく排尿訓練がおこないやすいために、男子に比べ排尿が容易であることが知られている。今回のように残尿率や残尿量など排尿効率を中心に検討する場合は、女子の多い集団にそれだけよい成績が得られることがあらかじめ予想される。今回の検討は、それゆえロバペロン投与群と臭化ジスチグミン投与群は、プラセボー投与群に比べ、さらに厳しい条件で検討されていることになる。しかし、膀胱麻痺の型、すなわち反射性膀胱と非反射性膀胱の型など、他の患者背景は、それぞれの投与群にはほぼ均等に分布されている。

2. 残尿量について：残尿量の平均値の増減については、各投与群の間に大きな相異は認められなかった。しかし、臨床上重要な問題は、個々の症例における残尿量の変化であると考えられる。われわれは残尿量について、投与前に比べ30.0%以上減少した場合を判定のめやすとしたが、各投与群の中で残尿量が投与前に比べ30.0%以上減少した症例は、ロバペロン投与群が最大である。反射性膀胱の場合は、腹部をたたいたり、下半身の皮膚を刺激したりして、膀胱の反射的排尿収縮を利用して排尿するのに対して、非反射性膀胱の場合は、排尿のための膀胱の収縮性が失われており、全く腹圧や手圧による排尿であるために、いかにうまく排尿するかという排尿訓練が大きな意味をもつ。

反射性膀胱の場合、膀胱壁および尿道の機能と形態の状態により排尿効率がより多く影響されるのに対して、非反射性膀胱の場合は、膀胱壁の機能的性状以外に排尿訓練の効果が排尿効率改善のための重要な要因のひとつとなる。それゆえ、両者をひとつにまとめて判定することは不合理であると考えられる。さらに、今回のように毎日注射をし、排尿状態を詳細に問いかける場合は、そのこと自身が積極的な排尿訓練となってしまう。以上のような点をじっくりと考慮して結果を考える必要がある。

このような問題があるが、反射性膀胱では、薬剤投与の前後で30.0%以上の残尿量の減少が認められた割合は、ロバペロン投与群では、70.0%と最大であり、臭化ジスチグミン投与群55.6%、プラセボー投与群52.9%に比較して最も優れている (Table 5)。さらに便宜的残尿率について検討してみても、ロバペロン投与群では、残尿率が最も減少して26.9%の減少となっ

ており、臭化ジスチグミン投与群の17.3%の減少と比較して優れている。また、プラセボー投与群の残尿率の減少が2.9%であるということは、上記残尿量の見かけ上の変化が、プラセボー投与群では排尿効率の改善と必ずしも結びつかず、たとえ残尿量が減少しても、それは最大膀胱容量の減少と平行し、排尿効率としては不変であることを意味することになる (Table 7)。

他方、非反射性膀胱でも、薬剤投与の前後で30.0%以上の残尿量の減少が認められる割合は、ロバペロン投与群が最大で74.5%となっており、臭化ジスチグミン投与群の64.6%、プラセボー投与群の69.8%と比較して優れている (Table 5)。

プラセボー投与群で30.0%以上の残尿量の減少した割合が69.8%と大きいのは、たんなるプラセボー効果ではなく、この群には、よい成績が得られやすい女子の占める比率が他の群に比べ大きく、さらに前述のように、非反射性膀胱の場合、排尿訓練が大きな影響をもつという相乗効果によるものと考えられる。便宜的残尿率について考えてみると、ロバペロン投与群では、15.0%の減少にとどまって少なく、臭化ジスチグミン投与群で18.7%の減少、プラセボー投与群では20.5%の減少であり、最大の減少率となっている (Table 7)。しかし、この値をもって直ちに排尿効率改善の効果の順序と考えることはできない。臨床的には、排尿訓練の目標は balanced bladder と呼ばれる状態を獲得することにあるが (Bors and Comarr, 1971)、そのさいの残尿率は30%ないし20%である。そこで、薬剤投与後の最終便宜的残尿率を比較すると、ロバペロン投与群では20.3%、臭化ジスチグミン投与群では22.5%であり、プラセボー投与群では22.0%となっている。しかも便宜的残尿率は一般に真の残尿率よりも大きな値で現われる (園田ら, 1977)。これらの点を考えると、残尿率20%付近が非反射性膀胱の治療上の目安となるから便宜的残尿率について検討する場合、いかに多量の残尿を減じて、balanced bladder となったかという点にこそ真の治療上の意味をみるべきである。この点で、非反射性膀胱におけるロバペロン投与群で残尿量が30.0%以上減少した症例の割合が最大であり、しかも最終便宜的残尿率が他の群に比べ最も balanced bladder に近づいたことは評価されるべきである。非反射性膀胱のうち、とくに骨盤内臓器手術後を中心とした末梢神経損傷例を抽出してみると、薬剤投与の前後で30.0%以上の残尿量の減少をみた症例は、ロバペロン投与群で82.1%、臭化ジスチグミン投与群73.9%、プラセボー投与群68.8%で、ロバペロン投与群は残尿量について有効と判定される症例が最も多いという結

果になっている (Table 6). これらの事実を考えると、ロバペロンは反射性膀胱の場合はもちろん、非反射性膀胱の場合にも、また骨盤内臓器の手術と脊髄損傷の場合を問わず、残尿量を減少させ、排尿効率を改善させる効果が期待できるものと考えられる。

3. 振幅について：

最高意識圧と最大静止圧との差の振幅について検討した結果では、投与の前後で 5 mmHg 以上増加した例を検討すると、各薬剤の投与群で大きな相異は認められない。反射性膀胱、非反射性膀胱とも 5 mmHg 以上の振幅の増加が最も多かった群は、プラセボー投与群であった。反射性膀胱ではロバペロン投与群で 25.0%、臭化ジスチグミン投与群で 47.4%、プラセボー投与群で 50.0% となっている (Table 9)。残尿量および便宜的残尿率の成績では、ロバペロン投与群が最もよい成績を示しているのに対し、振幅についてはプラセボー投与群が最大の増加となっており、ロバペロン投与群はプラセボー投与群に比べ、わずかな振幅の増加ですんでいることになる。これは、振幅の増加という面からはプラセボー投与群、臭化ジスチグミン投与群、ロバペロン投与群の順に排尿効率が改善したとも考えられるが、逆に排尿困難が強いために腹筋に強い力を加えるという訓練の結果とも考えられる。

このような因子を除外するために薬剤投与の前後で残尿量が 30.0% 以上減少し、振幅が不変か増加が認められる症例を各群の間で比較すると、全症例ではロバペロン投与群で 59.7%、臭化ジスチグミン投与群で 47.0%、プラセボー投与群で 50.0% であり、反射性膀胱ではロバペロン投与群は 50.0%、臭化ジスチグミン投与群は 38.9%、プラセボー投与群は 35.3% である。

非反射性膀胱ではロバペロン投与群で 63.8%、臭化ジスチグミン投与群で 50.0%、プラセボー投与群で 55.8% であり、いずれの場合もロバペロン投与群が最も優れた効果をもっている (Table 10)。これは、膀胱の収縮力と排尿効率の改善をとともにパラメーターとなるべく考えたわけであるが、このような点でもロバペロンの排尿効率に対する効果がうかがわれる。

4. 全般改善度について：

試験をおこなった全症例について薬剤投与後に改善（軽度改善以上）したと認められる症例は、ロバペロン投与群で 44.1% であり、臭化ジスチグミン投与群で 37.7%、プラセボー投与群では 39.7% である。第三者による二次評価の結果では、ロバペロン投与群の改善は 63.2% であり、臭化ジスチグミン投与群では 53.6%、プラセボー投与群では 46.0% の改善であり、いずれもロバペロン投与群の改善度がすぐれている (Table 11, 12)。

一方、悪化したと判定された症例はロバペロン投与群で 5 例、臭化ジスチグミン投与群 11 例およびプラセボー投与群 9 例で、悪化したと判定された症例も、ロバペロン投与群が最も少なかった。

そこで、神経因性膀胱のどのような病態でロバペロン投与群の改善効果が認められるかを検討してみると、例数が少ないので比較の対象とはならないが、残尿量 50 ml 未満の症例では、臭化ジスチグミン投与群の改善が最も大きく (4 例中 2 例、二次評価で 4 例中 2 例)、次いでロバペロン投与群 (10 例中 3 例、二次評価で 10 例中 4 例)、さらにプラセボー投与群 (6 例中 1 例、二次評価で改善例なし) の順となっている (Table 15, 16)。

次に、投与前の残尿量が 50 ml ないし 200 ml の症例については、ロバペロン投与群の改善が最も大きく (41.9%)、次いでプラセボー投与群 (39.5%)、さらに臭化ジスチグミン投与群 (32.7%) の順となっている。また、この症例の二次評価の結果では、ロバペロン投与群で 69.8%、臭化ジスチグミン投与群で 51.0%、プラセボー投与群で 51.2% の改善となっている (Table 15, 16)。

さらにこのうち、とくに反射性膀胱の場合をとり上げると、ロバペロン投与群では 69.2% の改善、臭化ジスチグミン投与群では 50.0%、さらに、プラセボー投与群では 26.7% の改善とロバペロン投与群が最も優れており、プラセボー投与群との間に有意の差の傾向 ($p < 0.10$) を認めた (Table 26)。

これに対して、投与前の残尿量が 201 ml 以上の症例については、ロバペロン投与群では改善 60.0% (二

Table 26. 二次評価 (反射性膀胱で投与前残尿量が 50~200 ml の症例)

薬 剤 群	改 善 (軽度改善以上)	不変	悪化	脱落	計	改 善 率	χ^2 - test
ロバペロン (R)	9	4	0	0	13	69.2%	R > P ($P < 0.10$)
臭化ジスチグミン (D)	8	4	3	1	16	50.0%	
プラセボー (P)	4	7	3	1	15	26.7%	

[U - test の結果
R > P ($P < 0.10$)]

次評価で60.0%)、臭化ジスチグミン投与群では50.0% (二次評価で62.5%)、プラセボー投与群では53.8% (二次評価で53.8%)と、さきの症例に比べ各薬剤投与群の間に差は認められなかった (Table 15, 16)。

これらの結果を考えるとロバペロンは、50 ml ないし 200 ml の残尿を有する神経因性膀胱にとくに有効で、その中でも反射性膀胱の排尿効率の改善にとくに有効であることになる。実際の臨床面ではこのような症例の取り扱いに難渋するものであるが、この点、ロバペロンは神経因性膀胱の治療にじゅうぶん用いられる薬剤と考えられる。また、残尿量が比較的少ない場合には、臭化ジスチグミンの排尿効率改善の効果が大きいものと考えられる。

神経損傷後の時期について検討してみると、損傷後1ヵ月以内の急性期ではロバペロン投与群で66.7% (二次評価で75.0%) に改善、臭化ジスチグミン投与群で27.3% (二次評価で36.4%)、プラセボー投与群で50.0% (二次評価で75.0%) に改善を認めた (Table 17, 18)。1ヵ月以上1年以内の回復期では各群に差なく、1年以上経過した慢性期では、ロバペロン投与群の改善38.7% (二次評価の改善64.5%)、臭化ジスチグミン投与群の改善38.9% (二次評価の改善55.6%)、プラセボー投与群の改善25.0% (二次評価の改善21.9%) となっている (Table 17, 18)。この結果から、ロバペロンの効果は、さきに述べたような残尿量と膀胱麻痺の型に応じてその効果が明らかにされ、神経損傷後の初期より慢性期まで幅広く用いる価値があり、回復期にはもっぱら排尿訓練に力を入れる必要があるという一般的結論に落ち着くこととなる。

5. 概括安全度について：

随伴症状も含めた副作用発現頻度について検討してみると、ロバペロン投与群では7.4%、臭化ジスチグミン投与群では21.7%およびプラセボー投与群では22.2%であり、臭化ジスチグミン投与群も実際にはプラセボー投与群とほぼ安全性において、差異が認められず、ロバペロン、臭化ジスチグミンとも安全に使用しうる薬剤と考えられる。

6. 有用度について：

全症例について検討した結果では、ロバペロン投与群で72.1%が有用と判定され、臭化ジスチグミン投与群での56.5%、プラセボー投与群での52.4%に比較して、明らかにロバペロン投与群が有用と判定されており、臭化ジスチグミン投与群との間に有意の差の傾向 ($p<0.10$) およびプラセボー投与群との間に有意の差 ($p<0.05$) を認めた (Table 21)。

これをさらに神経因性膀胱の病態との関係で整理し

てみると、反射性膀胱では、ロバペロン投与群で75.0%、臭化ジスチグミン投与群で47.4%、プラセボー投与群で26.3%が有用とされている (プラセボー投与群との間で $p<0.01$)。非反射性膀胱でもロバペロン投与群の有用度が最も高く、70.8%であった (Table 22)。

投与前の残尿量との関係では、残尿量50 ml 未満の症例についてロバペロン投与群で70.0%、臭化ジスチグミン投与群で50.0%、プラセボー投与群で28.6%が有用と判定されている。残尿量50 ml ないしは200 ml の症例では、ロバペロン投与群で72.1%が有用と判定されており、臭化ジスチグミン投与群での51.0%、プラセボー投与群の51.2%に比べ最も有用との判定がなされており、いずれの投与群との間にも有意の差の傾向 ($p<0.10$) を示した。一方、残尿量201 ml 以上の症例では臭化ジスチグミン投与群の有用度が最も高く75.0%であった (Table 23)。

神経損傷後の時期との関係では、回復期の症例では三群の間に差は認められなかったが、急性期の症例について、ロバペロン投与群で91.7%が有用と判定されているのに対し、臭化ジスチグミン投与群で45.5%、プラセボー投与群で75.0%が有用と判定されている。さらに慢性期の症例については、臭化ジスチグミン投与群で55.6%、プラセボー投与群で37.5%が有用とされているのに対し、ロバペロン投与群では71.0%が有用と判定されており、プラセボー投与群との間に明らかな差 ($p<0.05$) を認めている (Table 24)。

担当医師による総合判定である有用度判定と二次評価の結果を比較すると、全症例について、有用度判定および二次評価の結果とも、ロバペロン投与群、臭化ジスチグミン投与群、プラセボー投与群の順に優れ、ロバペロン投与群はプラセボー投与群に比べ有用度判定で有意の差 ($p<0.05$) を認めるとともに二次評価においても有意の差の傾向 ($p<0.10$) を示し、明らかに優位であるとの判定がなされている。

同様に、膀胱麻痺の型別については反射性膀胱でロバペロン投与群は明らかにプラセボー投与群よりも優れており、(有用度 $p<0.01$, 二次評価 $p<0.05$)、非反射性膀胱でもロバペロン投与群が最も高い評価を得ている。投与前の残尿量別あるいは、神経損傷後の時期別についても有用度判定、二次評価ともほとんどロバペロン投与群が優れているとの判定がなされており、プラセボー投与群との間に明らかな差を認めている。

以上の結果より、ロバペロンは、神経損傷後の初期より慢性期まで幅広く用いる価値がある薬剤と考えられ、ロバペロン投与による保存的療法で相当多数の神経因性膀胱に対し、排尿効率の改善が期待できるもの

と考えられる。

今回、われわれは作用機序および剤型の異なる二種の薬剤およびそれぞれのプラセボーを用いて二重盲検法による比較実験をおこなった結果、上述の試験成績を得た。

神経因性膀胱家兎での実験成績より、中新井 (1975) はロバベロンの効果が筋原性の効果であり、他方、臭化ジスチグミンの効果は神経原性の効果であると指摘している。また、臭化ジスチグミンは、その投与方法も症状の軽重に応じ、適宜用量を増減することとなっている。

このような点から、今回使用した二種の薬剤は神経因性膀胱の治療上、それぞれの特徴を利用した使用方法が期待できると考えられる。

7. 自覚症状について：

神経因性膀胱はもともと尿意が完全でなく、排尿も時間を定めて頻回に排尿するように訓練されている。これらの点で、排尿回数などについての自覚症状は正確を期しえないが、各薬剤の投与前後の比較について各群の間に全く有意の差を認めなかった。

8. 臨床検査成績について：

各薬剤投与前後ではほとんどの検査所見に差異は認められていない。

各薬剤投与の前後で差異が認められた検査所見について検討してみると、全体的にはすべて正常域の変動であった。ロバベロン投与群でのヘモグロビン値について、正常域より異常域への変動を示したものは62例中1例のみであり、しかも平均値の変動とは逆に、投与後にわずかな低下を示したものである。また、脈拍数については全例とも正常域より正常域への変動であった。一方、臭化ジスチグミン投与群での総蛋白値について投与後、異常値を示したものは66例中わずか2例であり、しかも平均値の変動とは逆に投与後わずかな低下を示したものである。また体温については正常域より異常域に変動したものは認められていない。以上のことより、ロバベロンおよび臭化ジスチグミン投与が、各臨床検査成績に対して影響を及ぼすとは考えられない。

結 語

ロバベロンの神経因性膀胱に対する効果をロバベロンの実薬およびプラセボーは1日1 amp, 臭化ジスチグミンの実薬およびプラセボーは1日2錠をそれぞれ3週間連続投与する double dummy 投薬形式を用い、二重盲検法により比較検討した。本実験は神経因性膀胱に対して現在最も繁用されている臭化ジスチグミン

を標準薬としての比較実験であった。しかし、それぞれの作用機序および剤型が異なるためにその実施に困難性の高いことが予測されたが、以下の結論を導きえた。

残尿量の減少、便宜的残尿率の改善および総合的な排尿効率の改善に対してロバベロン投与群は、それぞれ、臭化ジスチグミン投与群およびプラセボー投与群に比較し、最もすぐれた成績を示した。全般改善度、有用度、概括安全度についてもロバベロン投与群は最もすぐれた成績を示し、有用度においてプラセボー投与群との間に有意の差 ($p < 0.05$) を認め、さらに二次評価においてもプラセボー投与群との間に有意の差の傾向 ($p < 0.10$) を認めた。

なお、本試験を通してロバベロンの効果をじゅうぶんに発揮しうる神経因性膀胱の病態を指摘した。

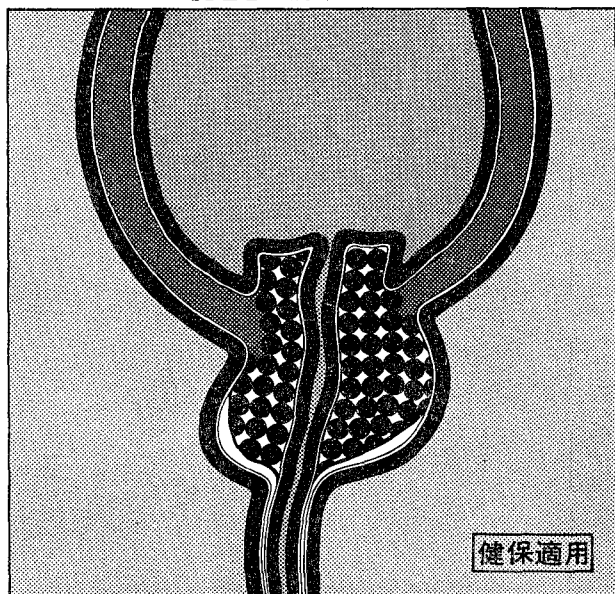
稿を終るにあたり、本試験の二次評価者としてご助力いただいた東北大学矢野仙太郎名誉教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Rieben, W., Ciepielowski, J., Baumann, W., and Ott, W.: *Urologia Internationalis*, 1: 440, 1955.
- 2) Baumann, W.: *Urologia Internationalis*, 1: 427, 1955.
- 3) Kunz, A.: *Wiener Klinische Wochenschrift*, 69: 124, 1957.
- 4) Ciepielowski, J. and Kubli, F.: *Urologia Internationalis*, 5: 310, 1957.
- 5) Bauer, K. M.: *Fortschritte der Medizin*, 82: 786, 1964.
- 6) 村田庄平・岩本 稔・森 康行・大江 宏・三品輝男：現代の臨床，7：277, 1973.
- 7) 寺杣一徳・石神囊次・大谷三郎：C. Report, 8: 237, 1974.
- 8) 森 浩一・石部知行・中野 博：西日泌尿，36: 363, 1974.
- 9) 藤村宣夫・小川 功・桜井紀嗣・香川 征・多田羅 潔・前田浩次・湯浅正明：西日泌尿，36: 367, 1974.
- 10) 藤井公也・中山 健・西日泌尿，36: 632, 1974.
- 11) 植田 覚・西村武久・松浦省三：西日泌尿，36: 367, 1974.
- 12) 日本商事株式会社：ロバベロン研究会記録，大阪，1973.
- 13) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・清水世安・下平正文：泌尿紀要，20: 633, 1974.

- 14) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・下平正文・清水世安：泌尿紀要，20：645，1974.
- 15) 園田孝夫・ほか：泌尿紀要，23：293，1977.
- 16) 中新井邦夫・園田孝夫：泌尿紀要，18：501，1972.
- 17) 中新井邦夫：泌尿紀要，21：823，1975.
- 18) Bors, E. and Comarr, A. E.: Neurological Urology, S. Kager, Basel. Munchen. Paris, New York, 1971.

(1977年8月16日受付)

ROBAVERON®

前立腺肥大症に伴う排尿障害の
治療に！

ロバペロン

前立腺肥大症治療剤

ロバペロンは性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。

適 応 症 前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細少、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル

使用上の注意 説明書を参照下さい。



輸入発売元
日本商事株式会社
大阪市東区石町2丁目30番地

製 造 元
ロバファルム社
(スイス・バーゼル)